

高度外陰浮腫による尿閉から高アンモニア血症を来し意識障害を発症した 婦人科癌患者の1例

伊藤 恭・安岐 佳子・村上 祥子・堀 玲子・濱田 洋子

愛媛県立今治病院 産婦人科

Hyperammonemia and consciousness disorder secondary to urinary retention caused by severe vulvar edema in a patient with gynecologic cancer: A case report

Hisashi Ito · Yoshiko Aki · Sakiko Murakami · Reiko Hori · Yoko Hamada

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefecture Imabari Hospital

高アンモニア血症は肝疾患が背景となることが多いとされるが、高度外陰浮腫から尿閉となり、高アンモニア血症を発症した症例を経験したので報告する。症例は54歳。子宮体癌と卵巣癌の重複癌のため、単純子宮全摘術、両側付属器切除術を施行された。術後に補助化学療法を受けていたが、うつ病の発症により治療が中断されていた。再度受診した際には、多発肝転移、膀胱転移を認めており、断続的に化学療法を施行されていたが、奏功せずbest supportive careの方針となっていた。浮腫増悪、腹水増加による歩行困難のため入院した。その後に全身状態が悪化し、入院18日目に意識障害をきたし昏睡状態となった。高度外陰浮腫により尿閉となったため、尿道カテーテルを留置した。血液検査では高アンモニア血症(225 $\mu\text{g/dL}$)を認めており、意識障害の原因と考えられた。尿道カテーテルを留置後に数日の経過で意識障害は消失し、血中アンモニアも正常化(49 $\mu\text{g/dL}$)した。尿培養でウレアーゼ産生菌であるProteus属菌が検出され、レボフロキサシンを投与した。その後も意識障害の再燃は見られず、入院57日目に緩和治療目的に転院となった。意識障害の原因として当初は多発肝転移の増大による肝性脳症を疑われたが、肝機能障害は軽度であったこと、尿道カテーテル留置により意識障害が改善したこと、尿pHが8.0とアルカリ性であったこと、尿中にリン酸アンモニウムマグネシウム結晶を認めたことから、ウレアーゼ産生菌による尿路感染で生じた尿中アンモニアが尿閉によって血中移行することで高アンモニア血症となり、意識障害に至ったと診断した。高アンモニア血症に伴う意識障害では尿閉及び尿路感染の可能性を考慮する必要がある。

Hyperammonemia is often associated with liver failure. We report a case of hyperammonemia secondary to urinary retention following severe vulvar edema in a 54-year-old woman who underwent simple total hysterectomy and bilateral adnexectomy for multiple uterine and ovarian cancers. She received postoperative adjuvant chemotherapy; however, depression necessitated treatment interruption. Upon her return, evaluation revealed multiple liver and bladder metastases, and she received intermittent chemotherapy. She was hospitalized for management of worsening edema and ascites, with consequent walking difficulty. The patient's general condition deteriorated, and she became unconscious and comatose on day 18 of admission. Severe vulvar edema led to urinary retention, and a urinary catheter was placed. Laboratory data showed hyperammonemia (225 $\mu\text{g/dL}$), which perhaps contributed to the consciousness disturbance. Her consciousness level improved within a few days of urinary catheter placement, and blood ammonia levels normalized (49 $\mu\text{g/dL}$). Urine culture revealed urease-producing *Proteus* spp., and we administered levofloxacin. The patient was transferred to the hospital for palliative treatment on day 57 of hospitalization. We diagnosed hyperammonemia secondary to transfer of urinary ammonia from urinary tract infection caused by urease-producing bacteria to the blood following urinary retention, which led to impaired consciousness. Our patient had mild liver failure; therefore, urinary catheter placement improved her consciousness levels, and urinalysis showed ammonium magnesium phosphate and alkaline urine (pH 8.0). The possibility of urinary retention and urinary tract infection should be considered in patients with consciousness disturbances associated with hyperammonemia.

キーワード：高アンモニア血症、尿閉、ウレアーゼ産生菌、尿路感染

Key words : hyperammonemia, urinary retention, urease-producing bacteria, urinary tract infection

緒 言

意識障害の鑑別疾患の一つに高アンモニア血症がある。高アンモニア血症は肝疾患や尿素サイクル異常症な

どが背景となることが多い¹⁾が、高度外陰浮腫から尿閉となり、高アンモニア血症を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳

家族歴：特記事項なし

現病歴：46歳時に卵巣癌と子宮体癌の重複癌を指摘され、単純子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術、骨盤リンパ節郭清を施行された。病理組織診断は卵巣癌ⅢC期（FIGO1988, pT2c, N1, PANM0, mixed malignant epithelial tumor: serous carcinoma and endometrioid adenocarcinoma）、子宮体癌（FIGO1988, pT1c, endometrioid adenocarcinoma, G1）であった。術後に補助化学療法としてweekly TC療法（パクリタキセル80 mg/m²+カルボプラチンAUC6）を6サイクル施行されたが、うつ病を発症して精神科病院での入院加療を要したため、4年半に渡って婦人科受診をせず、治療が中断された。50歳時に肝機能障害のため消化器内科を受診し、多発肝転移、骨盤内播種、肝門部リンパ節転移による閉塞性黄疸を指摘された。胆管ステントを留置され、化学療法を再開したが、その後も膀胱転移や腸管

浸潤を指摘された。レジメンを変更しながら断続的に化学療法を施行されていたが、奏功せずbest supportive careの方針となった。54歳時に全身浮腫の増悪、腹水増加による歩行困難のため、緩和治療目的に管理入院となった。

入院時現症：身長171 cm、体重88.2 kg。意識レベルやバイタルサインは特記異常所見を認めなかった。

入院後経過：入院時の血液検査では軽度の炎症反応がみられるのみであった。入院13日目より軽度の意識障害が出現し、次第に傾眠傾向となった。入院17日目には外陰浮腫により尿閉を来したため尿道カテーテルを留置した。その後も意識障害は進行し、入院20日目には昏睡状態に至った。この時点での血液検査では肝機能障害、腎機能低下を認めており、著明な高アンモニア血症を呈していた。多発肝転移に伴う肝性脳症と判断し、経過観察とした。

昏睡時の検査所見（表1）：Hb 8.4 g/dLと貧血が認められた。CRP 4.67 mg/dLと炎症反応上昇を呈していた。eGFR 31.6 ml/min/1.73m²と著明な腎機能障害がみられ

表1 昏睡時の検査所見

【血算】		【生化学】			
WBC	8340/μL	AST	40 IU/L ↑	BUN	28.3 mg/dL ↑
RBC	254万/μL ↓	ALT	20 IU/L	Cre	1.40 mg/dL ↑
Hb	8.4 g/dL ↓	ALP	238 IU/L ↑	Ca	7.9 mg/dL ↓
Ht	26.1% ↓	T-Bil	3.1 mg/dL ↑	Na	140 mEq/L
MCV	102.8 fL ↑	LDH	213 IU/L	K	4.3 mEq/L
MCH	33.1 pg	γGTP	153 IU/L ↑	Cl	108 mEq/L
MCHC	32.2%	TP	5.7 g/dL ↓	CRP	4.67 mg/dL ↑
Plt	22.3万/μL	ALB	1.4 g/dL ↓	NH ₃	225 μg/dL ↑

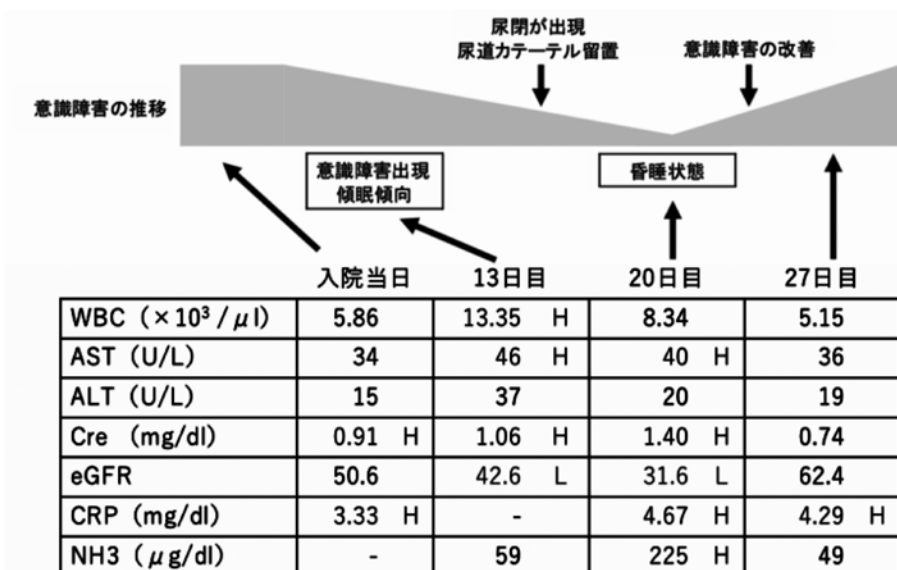


図1 意識障害の程度と検査所見の推移

た。NH₃ 225 μg/dLと著明な高アンモニア血症を認められたが、AST 40 IU/L、ALT 238 IU/Lと肝機能障害は軽度であった。ALP 238 IU/L、T-Bil 3.1 mg/dL、γGTP 153 IU/Lと胆道系酵素の上昇も認められたが、肝門部リンパ節腫大による閉塞性黄疸のために昏睡となる以前から認められており、明らかな増悪はなかった。

その後の臨床経過（図1）：入院22日目に意識障害は自然軽快し、その後も再燃は認められなかった。入院27日目の血液検査では腎機能障害および高アンモニア血症は著明に改善していた。同日の尿定性検査でpH 8.0と著明なアルカリ尿を呈しており、尿沈渣検査ではリン酸アンモニウムマグネシウム結晶が認められたことから、ウレアーゼ産生菌による尿路感染が示唆された（表2）。尿培養検査ではウレアーゼ産生菌である*Proteus*属が検出され、尿道カテーテル留置により高アンモニア血症が改善したこと、ウレアーゼ産生菌による尿路感染が示唆されたことから、尿中アンモニアが尿閉によって血中移行することで高アンモニア血症となり、意識障害に至ったと診断した。尿培養結果と抗菌薬感受性を参考にして入院29日目よりレボフロキサシン内服による抗菌薬治療を開始した。入院35日目の尿検査ではアルカリ尿の改善を

認めた。その後は全身状態の増悪なく経過し、入院57日目に緩和医療目的に転院となった。転院先でも高アンモニア血症による意識障害が認められたが、抗菌薬治療で同様に意識障害は改善した。次第に全身状態は悪化し、転院から4ヶ月後に永眠された。

考 案

ウレアーゼ産生菌による尿路感染に尿閉が併発することで高アンモニア血症を発症し、意識障害を呈したと考えられる症例を経験した。高アンモニア血症は、一般によく知られる重症肝機能障害による肝性脳症のほかに、腎機能障害、薬剤性などがあり、その原因は多岐に渡る（表3）¹⁾。そのため高アンモニア血症に至る病態の推定が非常に重要となる。

ウレアーゼは尿素を分解して二酸化炭素とアンモニアを産生する酵素であり、*Proteus*属のほか、*Klebsiella*属、*Morganella*属などの細菌がウレアーゼ産生菌として知られている²⁾。尿定性検査で著明なアルカリ尿（pH>8）や尿沈渣検査でのリン酸アンモニウム結晶の存在は、ウレアーゼ産生菌の存在を示唆する重要な所見とされる^{2) 3)}。本症例でもpH 8.0のアルカリ尿と尿沈

表2 昏睡状態改善時の尿検査所見

【定性検査】		【沈渣検査】	
糖	(-)	赤血球	>100 /HPF
蛋白	(3+)	白血球	50-99 /HPF
ウロビリノーゲン	(-)	扁平上皮細胞	0-1 /HPF
pH	8.0	硝子円柱	(-)
潜血	(3+)	細菌	(4+)
ケトン体	(-)	細胞内封入体	(±)
比重	1.021	リン酸アンモニウムMg結晶	(3+)
		無晶性塩類	(±)

表3 高アンモニア血症の原因（文献1より引用）

原因	疾患など
門脈-体循環シャント	肝硬変、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、原発性胆汁性肝硬変、Budd-Chiari症候群など
重症肝機能障害	劇症肝炎、肝硬変（非代償期）、進行肝癌
腎機能障害	尿毒症
ショック	急性循環不全
急性脂肪肝	Reye症候群、妊娠急性脂肪肝
肝前性要因	激しい筋肉運動、高タンパク食
薬物	バルプロ酸、L-アスパラギナーゼ、鎮静薬など
遺伝性疾患	尿素回路酵素欠損症、アミノ酸代謝異常

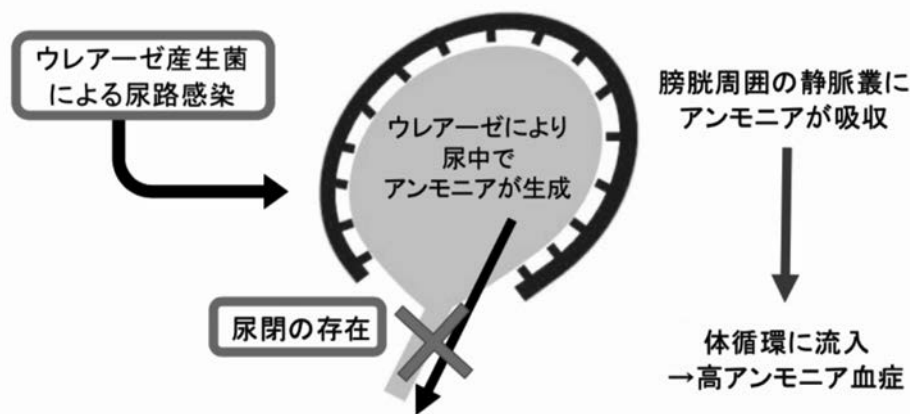


図2 尿路感染と尿閉により生じる高アンモニア血症の機序

渣検査でのリン酸アンモニウムMg結晶（3+）を認めており、実際に尿培養検査ではウレアーゼ産生菌である *Proteus* 属菌が検出されている。尿培養検査は結果の判明までに時間を要することから、尿検査所見からウレアーゼ産生菌の存在を想起することは重要である。

ウレアーゼ産生菌による尿路感染では尿中にアンモニアが生成される。通常は排尿に伴い体外に排出されるが、尿閉により膀胱内圧が上昇するとアンモニアは膀胱周囲の静脈叢を介して血中に吸収されるようになる。これは、尿中アンモニアは通常 NH_4^+ の状態が存在しているが、アルカリ尿になると $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$ の反応によって電氣的に中性で脂溶性である NH_3 になりやすく、細胞膜を容易に通過するようになるためである⁴⁾。膀胱周囲の静脈叢の血流は、内腸骨静脈から下大静脈に至って体循環に直接流れ込むため、門脈系を介した肝臓での代謝・分解機構が機能せず、血中アンモニア濃度が上昇する（図2）⁵⁾。また、物理的な閉塞に限らずとも尿路の内圧上昇を伴う病態であれば、同様の機序による高アンモニア血症が生じるとも報告されている⁶⁾。Kenzawa et al.によると、尿路感染症60例における高アンモニア血症及び意識障害の発生率は8.3%であり、比較的高い発症率であると考えられた⁷⁾。

上記の機序で生じた高アンモニア血症は、尿閉の解除による膀胱内圧の低下と尿路感染に対する抗菌薬治療によって速やかに改善し、意識障害も軽快する⁷⁾。しかし、ウレアーゼ非産生菌による尿路感染であったとしても高アンモニア血症に至る症例の報告もされていることから、尿閉の早期解除がより重要であると示唆される⁸⁾。

このような病態は、内科や救急科からの報告は多くなされているが、基礎疾患として神経因性膀胱を有している場合や出血性膀胱炎の凝血塊による尿道閉塞によるものが多く、悪性腫瘍に随伴する外陰浮腫によって発症した報告はみられなかった。婦人科からの報告は少ない

が、外陰浮腫は婦人科癌患者の随伴症状として特徴的な症状のひとつであることから、高アンモニア血症に伴う意識障害が見られる場合には、その原因として尿閉および尿路感染を鑑別疾患の一つとして念頭に置き診断にあたる必要があると考える。

文 献

- 1) 前川真人. 臨床検査を使いこなす 生化学検査 アンモニア. 日本医師会雑誌 2021; 150 特別号 (1): S116-117.
- 2) 笠原敬. みるトレSpecial20. 総合診療 2018; 28 (8): 1121-1124.
- 3) 長野広之. 鑑別診断に使えるカード 肝機能低下のない高アンモニア血症. medicina 2020; 57(2): 371-378.
- 4) Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, Cuyle PJ, Knockaert DC, Meersseman W. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. Nature Clinical Practice Urology 2007; 4: 455-458.
- 5) 三橋友理子, 近藤純由, 兼子順, 前島静頭, 安藤史頭. 尿閉に高アンモニア血症と意識障害をきたした1例. 日本内科学会雑誌 2019; 108: 100-107.
- 6) 中森央貴, 藤村正亮, 白石智大, 杉山真康, 西川里佳, 関田信之, 近藤幸尋, 三上和男. 尿路感染症に伴う高アンモニア血症により意識障害を呈した1例. 泌尿器科紀要 2019; 65: 163-166.
- 7) Kenzaka T, Kato K, Kitao A, Kosami K, Minami K, Yahata S, Fukui M, Okayama M. Hyperammonemia in urinary tract infections. PLoS ONE 2015; 10: e0136220.
- 8) 伊藤尚子, 三浦幸, 雨森健太郎, 芦澤直人. ウレアーゼ非産生菌による閉塞性尿路感染症で高アンモニア血症をきたした1例. 内科 2018; 122: 1233-1236.

【連絡先】

伊藤 恭

愛媛県立今治病院産婦人科

〒794-0006 愛媛県今治市石井町4丁目5-5

電話：0898-32-7111 FAX：0898-22-1398

E-mail：ito.hisashi.ehime559417@gmail.com

